

چکیده: سرطان لوزالمعده یکی از سرطانهای بدخیم در انسان است. بهطوریکه میزان بقای پنجسال تنها در ۵ درصد از بیماران دیده میشود. نکته قابل توجه در این بیماری کشنده، مقاومت ذاتی و اکتسابی نسبت به داروهای شیمی درمانی مانند gemcitabine است. بنابراین افزایش کارایی درمان و کاهش مقاومت در برابر داروهای شیمی درمانی از هدف های فعلی درمان سرطان لوزالمعده است. شناخت سازوکارهای مولکولی دخیل در مقاومت می تواند به دستیابی به راهکارهای غلبه بر آن کمک کند. به عنوان مثال در سال های اخیر ریز RNA ها که به عنوان تنظیمکنندههای بیان ژن در پدیده های مختلف سلولی مانند رشد، تمایز و تومورزایی شناخته می شوند، توجه محققان را در زمینه مقاومت دارویی نیز به خود جلب کرده اند. نقش برخی از این مولکول ها در مقاومت به جمسیتابین در سرطان لوزالمعده نیز به اثبات رسیده است. بیان نابجای مولکول هایی که در ترابری دارو، متابولیسم و تنظیم چرخه سلولی و مرگ برنامه ریزی شده آن نقش دارند از جمله عوامل دخیل در مقاومت به این دارو در سرطان لوزالمعده شناسایی شده اند. به عنوان مثال افزایش بیان دو ژن RRM1 و CDA که به عنوان زیست نشانگرهای مقاومت به gemcitabine شناخته می شوند، منجر به کاهش بقای بیماران مبتال به سرطان لوزالمعده می شود. در این مطالعه با استفاده از مجاورت سلول های ۲ PaCa MIA و ۱ AsPC- با جمسیتابین و افزایش تدریجی غلظت آن، سلولهای مقاوم به این دارو ایجاد شد. سپس با استفاده از PCR Time Real، سطوح بیان RRM1 و CDA در کلون های مقاوم با سلولهای بدون تیمار دارویی مقایسه شد. از نرم افزارهای پیشگویی برای جستجوی miRNA یی که ۳'-UTR رونوشت ژن های نام برده را هدف قرار می دهند، استفاده شد. نتایج این مطالعات نشان داد که miR-۶۰۸ میتواند منطقه ۳'-UTR هر دو RRM1 و CDA را هدف قرار دهد. نتایج آزمایش لوسیفراز تایید کرد که vii دو ژن از اهداف miR-۶۰۸ هستند. از سوی دیگر، انتقال پیش ساز miR-۶۰۸ به سلولهای سرطانی لوزالمعده موجب کاهش سطح بیان ژن RRM1 و CDA و کاهش مقدار دوز مهارکننده داروی جمسیتابین در سلولهای ترانسفکت شده نسبت به کنترل شد. همچنین در نمونه های بیماران، میزان بیان RRM1، CDA و miR-۶۰۸ در بافت های سرطانی نسبت به بافت سالم الگوهای مختلفی داشتند. بهطوریکه در ۵۸/۲۸ درصد بیماران miR-۶۰۸ در نمونه های توموری نسبت به بافت نرمال کاهش بیان داشت. از طرفی دیگر، افزایش بیان RRM1 در حدود ۷۴ درصد بیماران و افزایش بیان CDA در ۴۷/۵۲ درصد آنان مشاهده شد. در ۷۴٪ این بیماران کاهش miR-۶۰۸ با افزایش بیان یک یا دو مولکول RRM1 و CDA همراه بود. در بعضی از نمونه ها ارتباطی میان افزایش بیان RRM1 و CDA و کاهش بیان miR-۶۰۸ وجود نداشت. بنابراین پاسخگویی متفاوت بیماران به جمسیتابین می تواند به علت تفاوت در میزان بیان RRM1، CDA و miR-۶۰۸ باشد. به طور کلی این مطالعه نشان داد که miR-۶۰۸ یک تنظیمکننده بیان RRM1 و CDA در پاسخگویی به داروی جمسیتابین در رده های سلولی سرطان لوزالمعده است. کلمات کلیدی: سرطان لوزالمعده، مقاومت به دارو، gemcitabine، RRM1، CDA و miR-۶۰۸. بنابراین پاسخگویی متفاوت بیماران به جمسیتابین می تواند به علت تفاوت در میزان بیان RRM1، CDA و miR-۶۰۸ باشد. به طور کلی این مطالعه نشان داد که miR-۶۰۸ یک تنظیمکننده بیان RRM1 و CDA در پاسخگویی به داروی جمسیتابین در رده های سلولی سرطان لوزالمعده است. کلمات کلیدی: سرطان لوزالمعده، مقاومت به دارو، gemcitabine، RRM1، CDA و miR-۶۰۸.